

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. Oktober 2001 (25.10.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/79186 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 239/84,
A61K 31/517, A61P 9/10

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/03281

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. März 2001 (22.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 19 062.6 18. April 2000 (18.04.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GERICKE, Rolf
[DE/DE]; Mozartstrasse 19, 64342 Seeheim (DE). BEIER,
Norbert [DE/DE]; Max.-Kolbe-Strasse 11, 64354 Rein-
heim (DE). WILM, Claudia [DE/DE]; Dahlienweg 26,
64281 Darmstadt (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

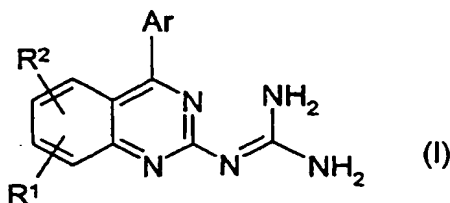
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 2-GUANIDINO-4-ARYLCHINAZOLINES AS NHE-3 INHIBITORS

(54) Bezeichnung: 2-GUANIDINO-4-ARYL-CHINAZOLINE ALS NHE-3-INHIBITOREN



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I),
where Ar = unsubstituted, or monosubstituted by R³, phenyl, or
naphthyl; R¹, R² = independently, A, OA, Hal or CF₃; R³ = A, OA,
Hal, or CF₃; A = 1-6C alkyl and Hal = F, Cl, Br or I and the salts
and solvates thereof as NHE3 inhibitors.

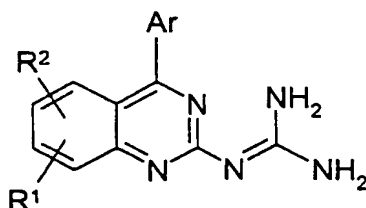
(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin Ar
unsubstituiertes oder einfach durch R³ substituiertes Phenyl oder
Naphthyl, R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal
oder CF₃, R³ A, OA, Hal oder CF₃, A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6
C-Atomen, Hal F, Cl, Br oder I bedeutet, sowie deren Salze und Solvate als NHE-3-inhibitoren.

WO 01/79186 A1

2-Guanidino-4-aryl-chinazoline als NHE-3-Inhibitoren

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



I

10

worin

Ar unsubstituiertes oder einfach durch R³ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal oder CF₃,

15 R³ A, OA, Hal oder CF₃,

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

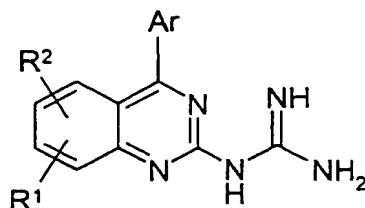
Hal F, Cl, Br oder I

bedeutet,

20 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als NHE-3-Inhibitoren.

Die Formel I umfaßt auch die tautomeren Verbindungen der Formel I'

25



I'

30

Andere Inhibitoren des Natrium/Protonen-Austauschers Subtyp 3 sind z.B. in der EP 0 825 178 beschrieben.

35

Die Verbindungen der Formel I bzw. I' sind bereits in US 3,131,187 beschreiben, sowie deren Verwendung für andere Zwecke.

Chinazolinyguanidinderivate sind beschrieben von V.I.Shvedov et al. in Pharm. Chem. J. (Engl. Transl.) 1980, 14, 532-538 oder in Khim. Farm. Zh. 1980, 14, 38-43, sowie von S.C.Bell et al. in J. Med. Pharm. Chem. 1962, 5, 63-69.

5

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

10

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit den Natrium/Protonen-Austauscher Subtyp 3 inhibieren.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden.

15

Es ist bekannt, daß der Na^+/H^+ -Austauscher eine Familie mit mindestens 6 unterschiedlichen Isoformen darstellt (NHE-1 bis NHE-6), die nun alle kloniert sind. Während der Subtyp NHE-1 ubiquitär im ganzen Körper in allen Geweben verteilt ist, werden die übrigen NHE-Subtypen selektiv in spezifischen Organen wie in der Niere oder in der Lumenwand und Kontraluminalwand des Dünndarms exprimiert. Diese Verteilung spiegelt die spezifischen Funktionen wider, denen die verschiedenen Isoformen dienen, nämlich einerseits die Regulation des intrazellulären pH-Werts und des Zellvolumens durch den Subtyp NHE-1 und andererseits die Na^+ -Aufnahme und -Wiederaufnahme in Darm und Niere durch die Isoformen NHE-2 bzw. NHE-3. Die Isoform NHE-4 wurde hauptsächlich im Magen gefunden. Die Expression von NHE-5 beschränkt sich auf Gehirn und Neuronengewebe. NHE-6 stellt diejenige Isoform dar, die den Natriumprotonenaustauscher in den Mitochondrien bildet.

20

25

30

Die Isoform NHE-3 wird insbesondere in der Apicalmembran der proximalen Nierentubuli exprimiert; ein NHE-3-Hemmstoff übt daher u.a. eine Nierenschutzwirkung aus.

35

Die therapeutische Verwendung eines selektiven Hemmstoffs für NHE-3-Isoformen ist vielseitig. NHE-3-Hemmstoffe hemmen oder verringern Ge-

- webeschäden und Zellnekrosen nach pathophysiologischen hypoxischen und ischemischen Ereignissen, die zu einer Aktivierung der NHE-Aktivität führen, wie dies während Nierenischämie oder während der Entfernung, des Transports und der Reperfusion einer Niere bei der Nierenverpflanzung der Fall ist.
- 5 Die Verbindungen der Formel I wirken zytoprotektiv, indem sie die überschüssige Aufnahme von Natrium und Wasser in die Zellen von mit Sauerstoff unterversorgten Organen verhindern.
- 10 Die Verbindungen der Formel I wirken blutdrucksenkend und eignen sich als Arzneimittelwirkstoffe zur Behandlung der Hypertonie. Weiterhin eignen sie sich als Diuretika.
- Die Verbindungen der Formel I wirken alleine oder in Verbindung mit NHE-Inhibitoren anderer Subtypspezifität antiischämisch und können verwendet werden bei Thrombosen, Atherosklerose, Gefäßspasmen, zum Schutz von
- 15 Organen, z.B. Niere und Leber, vor und während Operationen, sowie bei chronischem oder akutem Nierenversagen.
- Weiterhin können sie verwendet werden zur Behandlung von Schlaganfall, des Hirnödems, Ischämien des Nervensystems, verschiedenen Formen des Schocks, z.B. des allergischen, kardiologischen, hypovolämischen oder bakteriellen Schocks, sowie zur Verbesserung des Atemantriebs bei beispielsweise folgenden Zuständen: zentrale Schlafapnoen, plötzlicher
- 20 Kindstod, postoperative Hypoxie und anderen Atemstörungen.
- Durch die Kombination mit einem Carboanhydrase-Hemmer kann die Atmungstätigkeit weiter verbessert werden.
- 25 Die Verbindungen der Formel I wirken inhibierend auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten-Zellproliferation und der Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen und können daher zur Behandlung von Krankheiten verwendet werden, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt.
- 30 Die Verbindungen der Formel I können verwendet werden gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen, endotheliale Disfunktion, Organhypertrophien und -hyperplasien, insbesondere bei Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie.
- 35

Ferner eignen sie sich als Diagnostika zur Bestimmung und Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, der Atherosklerose, des Diabetes und proliferativer Erkrankungen.

5 Da die Verbindungen der Formel I auch den Spiegel der Serumlipoproteine vorteilhaft beeinflussen, können sie zur Behandlung eines erhöhten Blutfettspiegels alleine oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden.

10 Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Thrombosen, ischämischen Zuständen des Herzens, des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls, ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen und zur Behandlung von Schockzu-

15 ständen.

Gegenstand der Erfindung ist weiter die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz bei

20 chirurgischen Operationen und Organtransplantationen und zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von

25 Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Fettstoffwechsels oder gestörtem Atemantrieb.

30 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ischämischer Niere, ischämischen Darmerkrankungen oder zur Prophylaxe von akutem oder chronischen Nierenerkrankungen.

35

Methoden zur Identifizierung von Substanzen, die den Natrium/Protonen-Austauscher Substyp 3 inhibieren, sind z.B. in US 5,871,919 beschrieben.

5 Für alle Reste in den Verbindungen der Formel I, die mehrfach auftreten, wie z.B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Unter Hydraten und Solvaten versteht man z.B. die Hemi-, Mono- oder Dihydrate, unter Solvaten z.B. Alkoholadditionsverbindungen wie z.B. mit Methanol oder Ethanol.

10

In den vorstehenden Formeln bedeutet A Alkyl, ist linear oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

15

OA bedeutet vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy oder Butoxy.

20

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Ar bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes Phenyl oder Naphthyl, weiterhin vorzugsweise z.B. durch A, Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy oder CF₃ monosubstituiertes Phenyl oder Naphthyl.

25

Dementsprechend ist Gegenstand der Erfindung insbesondere die Verwendung derjenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis II ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

30

35

in Ia R¹ H oder Hal

		bedeutet;	
	in Ib	R ¹	H oder Hal,
		R ²	H
5	in Ic	bedeuten;	
		R ¹	H oder Hal,
		R ²	H
		Ar	Phenyl
10	in Id	bedeuten;	
		R ¹	H oder Hal,
		R ²	H
		R ³	A, OA oder Hal
15	in Ie	bedeuten;	
		Ar	Phenyl bedeutet;
	in If	Ar	Phenyl,
		R ¹ , R ²	jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal oder CF ₃
20	in Ig	bedeuten;	
		Ar	unsubstituiertes oder einfach durch R ³ substituiertes Phenyl,
		R ¹	H oder Hal,
		R ²	H
25		R ³	A, OA oder Hal
		bedeuten;	
30	in Ih	Ar	einfach durch R ³ substituiertes Phenyl,
		R ¹	H oder Hal,
		R ²	H,
		R ³	A, OA oder Hal
		bedeuten;	
35	in Ii	Ar	einfach durch R ³ substituiertes Phenyl,
		R ¹	H, Hal, OA oder A,

R^2 H,
 R^3 Hal

bedeuten;

5 in lj Ar einfach durch R^3 substituiertes Phenyl,
 R^1 H, Hal, OA oder A,
 R^2 H oder OA,
 R^3 Hal

10 bedeuten;

in lk Ar unsubstituiertes oder einfach durch R^3 substituiertes
Phenyl,
15 R^1 H, Hal, OA oder A,
 R^2 H oder OA,
 R^3 Hal

bedeuten;

20 in ll Ar unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch R^3
substituiertes Phenyl,
 R^1 H, Hal, OA oder A,
 R^2 H, Hal, OA oder A,
 R^3 Hal oder A,
25 A Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF_3 ,

bedeuten.

30 Gegenstand der Erfindung sind auch die neuen Verbindungen ausgewählt
aus der Gruppe

35 6-Chlor-4-(2-fluorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Brom-4-(2-fluorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6,7-Dimethoxy-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin,
7-Chlor-4-(2-fluorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin;

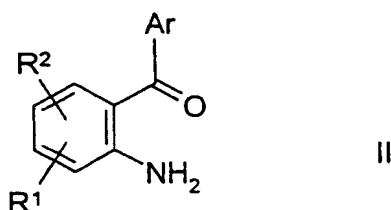
- 8-Methyl-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin;
6-Chlor-4-(2-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Trifluormethyl-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin,
5 6-Chlor-4-(3,4-dimethylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(3-fluor-4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(3-chlor-4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(4-ethylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(4-trifluormethylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
10 6-Chlor-8-fluor-4-(4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-7-methyl-4-(4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(2,4-dimethylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(3-bromphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(4-bromphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
15 6-Chlor-4-(4-isopropylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(2-bromphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(3-fluor-4-trifluormethyl-phenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-8-methyl-4-(4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(4-fluorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
20 6-Chlor-4-(2-chlorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
4-(3-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(3-fluorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-8-chlor-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-7-chlor-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin,
25

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt,
30 wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.
35

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

- 5 Die 2-Guanidino-4-aryl-chinazoline der Formel I werden vorzugsweise hergestellt, indem man o-Aminophenylketone der Formel II



- 15 worin R¹, R² und Ar die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit 1-Cyanguanidin umgesetzt.

Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel.

- 20 Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-
- 25 methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.
- 30

Vorzugsweise wird DMF, Wasser oder ein Alkohol verwendet.

- 35 Ganz besonders bevorzugt wird die Reaktion ohne ein Lösungsmittel, d.h. in der Schmelze, bei Temperaturen zwischen 100 und 200° C durchgeführt.

Von Vorteil ist die Anwesenheit eines sauren Katalysators wie AlCl_3 , TiCl_4 , p-Toluolsulfonsäure, BF_3 , Essigsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, POCl_3 oder Phosphorpentoxid.

5 Eine bevorzugte Variante besteht darin, daß einer der Reaktanden bereits als Salz, z.B. als Hydrochlorid, eingesetzt wird.

Eine weitere wertvolle Methode zur Herstellung der Verbindungen der Formel I besteht darin, daß man anstatt 1-Cyanguanidin eine Verbindung der Formel III

10



worin

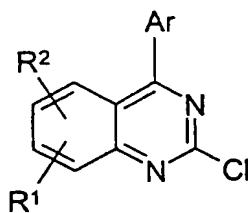
X -SA, -SAr, OA oder OAr

15 und Ar und A beispielsweise die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel II umgesetzt.

20 Schließlich können die Verbindungen der Formel I durch Umsetzung von 2-Chlor-4-arylchinazolin der Formel IV

25



IV

worin Ar, R^1 und R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

30

mit Guanidin hergestellt werden.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kom-

35

men insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, 10 Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, 15 können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I als NHE-3-Inhibitoren und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

25 Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens einen NHE-3-Inhibitor der Formel I und/oder eines seiner physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

30 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, 35 Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline.

5 Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder, oder transdermal in Patches.

10 Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffer-

15 Als pharmazeutische Zubereitung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z.B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffs der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel.

20 Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate können zur Behandlung und/oder Prophylaxe der oben beschriebenen Krankheiten oder Krankheitszuständen verwendet werden.

25 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 100 mg, insbesondere zwischen 1 und 10 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,001 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Beispiele

- 5 Bevorzugt als NHE-3-Inhibitoren sind die Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe
- 4-Phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, Fp. 247-250 °C (Zersetzung);
4-Phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 236-238 °C;
6-Chlor-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin,
10 6-Chlor-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 309-310 °C;
4-(4-Bromphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 185-189 °C;
4-(4-Chlorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 296-297 °C;
4-(4-Methoxyphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 275-277 °C;
15 4-(4-Methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 300-301 °C;
6-Chlor-4-(2-fluorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 275-276°;
7-Methyl-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 300-301 °C;
6-Brom-4-(2-fluorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 294-295°;
20 7-Chlor-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 288-290 °C;
7-Methoxy-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 280-282 °C;
5-Methoxy-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 272-273 °C;
6,7-Dimethoxy-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 220-222 °C;
25 6-Methoxy-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 278-279 °C;
8-Chlor-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 309-310 °C;
5-Chlor-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 300 °C;
7-Chlor-4-(2-fluorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 281-283 °C;
30 6-Chlor-4-(4-chlorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 261-262 °C;
6-Brom-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Zers. 291-293 °C;
6-Methyl-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 295-296 °C;
35 6-Fluor-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 283-285 °C;

- 6-Fluor-4-(4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 193-195 °C;
- 6-Chlor-4-(4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 312 °C;
- 5 8-Methyl-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 285-286°C;
- 6-Chlor-4-(2-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 308 °C;
- 6-Chlor-4-(4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 336 °C;
- 10 6-Trifluormethyl-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 300-302°C;
- 6-Chlor-4-(3,4-dimethylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 323-325 °C;
- 6-Chlor-4-(3-fluor-4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid,
- 15 Fp. 317-320 °C;
- 6-Chlor-4-(3-chlor-4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 336-338 °C;
- 6-Chlor-4-(4-ethylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, p-Toluolsulfonat, Fp. 179-184 °C;
- 20 6-Chlor-4-(4-trifluormethylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Dihydrochlorid, Fp. 329-332 °C;
- 6-Chlor-8-fluor-4-(4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, p-Toluolsulfonat, Fp. 290-300 °C;
- 6-Chlor-7-methyl-4-(4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, p-
- 25 Toluolsulfonat, Fp. 360 °C;
- 6-Chlor-4-(2,4-dimethylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, p-Toluolsulfonat;
- 6-Chlor-4-(3-bromphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 319-323 °C;
- 6-Chlor-4-(4-bromphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 330
- 30 °C;
- 6-Chlor-4-(4-isopropylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 326-329 °C;
- 6-Chlor-4-(2-bromphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 316-318 °C;
- 35 6-Chlor-4-(3-fluor-4-trifluormethyl-phenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 230-232 °C;

6-Chlor-8-methyl-4-(4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 310 °C;

6-Chlor-4-(4-fluorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 346-348 °C;

5 6-Chlor-4-(2-chlorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, p-Toluolsulfonat, Fp. 332-336 °C;

4-(3-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 160-163 °C;

6-Chlor-4-(3-fluorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Zersetzung ab 308 °C;

10 6-Chlor-8-chlor-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, Hydrochlorid, Fp. 163-166 °C;

6-Chlor-7-chlor-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin, p-Toluolsulfonat, Fp. 269-271 °C.

15 Pharmakologische Tests

Im folgenden ist die Methodik dargestellt, die zur Charakterisierung der Verbindungen der Formel I als NHE-3-Inhibitoren verwendet wurde.

20 Die Verbindungen der Formel I wurden in bezug auf ihre Selektivität gegenüber den Isoformen NHE-1 bis NHE-3 charakterisiert. Die drei Isoformen wurden in Maus-Fibroblastenzelllinien stabil exprimiert. Die Hemmwirkung der Verbindungen wurde durch Bestimmung der EIPA-empfindlichen $^{22}\text{Na}^+$ -Aufnahme in die Zellen nach intrazellulärer Acidose beurteilt.

25

Material und Methoden

LAP1-Zelllinien, die die unterschiedlichen NHE-Isoformen exprimieren

30 Die LAP1-Zelllinien, die die Isoformen NHE-1, -2 und -3 exprimieren (eine Maus-Fibroblastenzelllinie), wurden von Prof. J. Pouyssegur (Nice, Frankreich) erhalten. Die Transfektionen wurden nach dem Verfahren von Franchi et al. (1986) durchgeführt. Die Zellen wurden in Dulbeccos modifiziertem Eagle-Medium (DMEM) mit 10% inaktiviertem fötalem Kälberserum (FKS) kultiviert. Zur Selektion der NHE-exprimierenden Zellen wurde das
35 sogenannte "Säureabtötungsverfahren" von Sardet et al. (1989) verwen-

det. Die Zellen wurden zuerst 30 Minuten in einem NH_4Cl -haltigen bicarbonat- und natriumfreien Puffer inkubiert. Danach wurde das extrazelluläre NH_4Cl durch Waschen mit einem bicarbonat-, NH_4Cl - und natriumfreien Puffer entfernt. Im Anschluß daran wurden die Zellen in einem bicarbonatfreien NaCl -haltigen Puffer inkubiert. Nur diejenigen Zellen, die NHE funktionell exprimieren, konnten in der intrazellulären Ansäuerung, der sie ausgesetzt wurden, überleben.

10 Charakterisierung von NHE-Hemmstoffen in bezug auf ihre Isoformselektivität

Mit den obengenannten Maus-Fibroblastenzelllinien, die die Isoformen NHE-1, NHE-2 und NHE-3 exprimieren, wurden Verbindungen nach der von Counillon et al. (1993) und Scholz et al. (1995) beschriebenen Vorgehensweise auf Selektivität gegenüber den Isoformen geprüft. Die Zellen wurden intrazellulär nach dem NH_4Cl -Prepulse-Verfahren und anschließend durch Inkubation in einem bicarbonatfreien $^{22}\text{Na}^+$ -haltigen Puffer angesäuert. Aufgrund der intrazellulären Ansäuerung wurde NHE aktiviert und Natrium wurde in die Zellen aufgenommen. Die Auswirkung der Prüfverbindung wurde als Hemmung der EIPA (Ethyl-isopropylamilorid)-empfindlichen $^{22}\text{Na}^+$ -Aufnahme ausgedrückt.

Die Zellen, die NHE-1, NHE-2 und NHE-3 exprimierten, wurden in einer Dichte von $5-7,5 \times 10^4$ Zellen/Näpfchen in Mikrotiterplatten mit 24 Näpfchen ausgesät und 24 bis 48 Stunden bis zur Konfluenz gezüchtet. Das Medium wurde abgesaugt und die Zellen wurden 60 Minuten bei 37°C im NH_4Cl -Puffer (50 mM NH_4Cl , 70 mM Cholinchlorid, 15 mM MOPS, pH 7,0) inkubiert. Anschließend wurde der Puffer entfernt und die Zellen wurden rasch zweimal mit dem Cholinchlorid-Waschpuffer (120 mM Cholinchlorid, 15 mM PIPES/Tris, 0,1 mM Ouabain, 1 mM MgCl_2 , 2 mM CaCl_2 , pH 7,4) überschichtet; in diesem Puffer wurden die Zellen 6 Minuten inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wurde der Inkubationspuffer abgesaugt. Zwecks Entfernung extrazellulärer Radioaktivität wurden die Zellen viermal rasch mit eiskalter phosphatgepufferter Kochsalzlösung (PBS) gewaschen. Danach wurden die Zellen durch Zusatz von 0,3 ml 0,1 N NaOH pro Näpfchen solubilisiert. Die zellfragmenthaltigen Lösungen wurden in Szintillationsröhrchen überführt. Jedes Näpfchen wurde noch zweimal mit 0,3 ml

0,1 N NaOH gewaschen und die Waschlösungen wurden ebenfalls in die entsprechenden Szintillationsröhrchen gegeben. Die das Zellysate enthaltenden Röhrchen wurden mit Szintillationscocktail versetzt und die in die Zellen aufgenommene Radioaktivität wurde durch Bestimmung der β -Strahlung bestimmt.

Literatur:

- Counillon et al. (1993) Mol. Pharmacol. 44: 1041-1045
Franchi et al. (1986) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 9388-9392
10 Morgan und Canessa (1990) J. Membrane Biol. 118, 193-214
Sardet et al. (1989) Cell 56: 271-280
Scholz et al. (1995) Cardiovasc. Res. 29: 260-268

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

- 5 Eine Lösung von 100 g eines NHE-3-Inhibitors der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

- Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines NHE-3-Inhibitors der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt
15 erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

- Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines NHE-3-Inhibitors der Formel I,
20 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25 **Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines NHE-3-Inhibitors der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30 **Beispiel E: Tabletten**

- Ein Gemisch von 1 kg eines NHE-3-Inhibitors der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in
35 üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg eines NHE-3-Inhibitors der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg NHE-3-Inhibitor der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

20

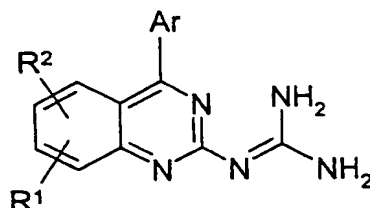
25

30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

Ar unsubstituiertes oder einfach durch R³ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, Hal oder CF₃,

R³ A, OA, Hal oder CF₃,

A Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I

bedeutet,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als NHE-3-Inhibitoren.

2. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hypertonie, von Thrombosen, ischämischen Zuständen des Herzens, des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls, ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen und zur Behandlung von Schockzuständen.

3. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zum Einsatz bei chirurgischen Operatio-

nen und Organtransplantationen und zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.

- 5 4. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Fettstoffwechsels oder gestörtem Atemantrieb.
- 10 5. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von ischämischer Niere, ischämischen Darmerkrankungen oder zur Prophylaxe von akutem
- 15 oder chronischen Nierenerkrankungen.
6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt mindestens eines NHE-3-Inhibitors nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate.
- 20 7. Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe
- 25 6-Chlor-4-(2-fluorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Brom-4-(2-fluorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6,7-Dimethoxy-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin,
7-Chlor-4-(2-fluorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin;
8-Methyl-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin;
6-Chlor-4-(2-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
- 30 6-Chlor-4-(4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Trifluormethyl-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(3,4-dimethylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(3-fluor-4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(3-chlor-4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
- 35 6-Chlor-4-(4-ethylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(4-trifluormethylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,

- 5 6-Chlor-8-fluor-4-(4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-7-methyl-4-(4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(2,4-dimethylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(3-bromphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(4-bromphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(4-isopropylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(2-bromphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(3-fluor-4-trifluormethyl-phenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
10 6-Chlor-8-methyl-4-(4-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(4-fluorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(2-chlorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
4-(3-methylphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-4-(3-fluorphenyl)-2-chinazolinyl-guanidin,
6-Chlor-8-chlor-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin,
15 6-Chlor-7-chlor-4-phenyl-2-chinazolinyl-guanidin,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/03281

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D239/84 A61K31/517 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3.131.187 A (A.MARXER) 28 April 1964 (1964-04-28) cited in the application column 1 -column 4	1
A	---	2-7
X	S.C.BELL: "SOME ANALOGS OF CHLORDIAZEPOXIDE" JOURNAL OF MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY., vol. 5, January 1962 (1962-01), pages 63-68, XP002173599 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON., US ISSN: 0022-2623 cited in the application page 63 -page 68; table 1	1
A	---	6,7
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 July 2001

Date of mailing of the international search report

14/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/03281

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 94, no. 28, 1981 Columbus, Ohio, US; abstract no. 15668p, V.SHVEDOV: "SYNTHESIS A. BIOL. PROPERTIES OF SOME HETEROCYCLIC DERIVATIVES OF GUANIDINE." page 437; column 1; XP002173600 cited in the application abstract	1
A	& KHIM.-FARM. ZH., vol. 14, no. 8, 1980, pages 38-43, RUSS. -----	2-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/03281

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3131187	A	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/03281

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D239/84 A61K31/517 A61P9/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 3 131 187 A (A.MARXER) 28. April 1964 (1964-04-28) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1 -Spalte 4	1
A	---	2-7
X	S.C.BELL: "SOME ANALOGS OF CHLORDIAZEPOXIDE" JOURNAL OF MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY., Bd. 5, Januar 1962 (1962-01), Seiten 63-68, XP002173599 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON., US ISSN: 0022-2623 in der Anmeldung erwähnt Seite 63 -Seite 68; Tabelle 1	1
A	---	6,7
	--- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Juli 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14/08/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/03281

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 94, no. 28, 1981 Columbus, Ohio, US; abstract no. 15668p, V.SHVEDOV: "SYNTHESIS A. BIOL. PROPERTIES OF SOME HETEROCYCLIC DERIVATIVES OF GUANIDINE." Seite 437; Spalte 1; XP002173600 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung	1
A	& KHIM.-FARM. ZH., Bd. 14, Nr. 8, 1980, Seiten 38-43, RUSS. -----	2-7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

II rationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/03281

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 3131187 A		KEINE	